

Aus der WE 03 - Institut für Anaesthesiologie-
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U. Henneberg)
und der WE 10 - Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie-
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Ernst)
am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

DIE VERWERTUNG PARENTERAL
ZUGEFÜHRTEN ALKOHOLS
EINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG
MIT 1-¹⁴C-ÄTHANOL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joseph Nagler
aus Riedlingen

1976

Aus der WE 03 - Institut für Anaesthesiologie -
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U. Henneberg)
und der WE 10 - Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie -
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Ernst)
am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

DIE VERWERTUNG PARENTERAL
ZUGEFÜHRTEN ALKOHOLS
EINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG
MIT 1-¹⁴C-ÄTHANOL



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joseph Nagler
aus Riedlingen

Referent : Professor Dr.phil.nat. A.Kaul
Koreferent : Professor Dr.med. W. Krauland



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 26.2.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	5
2. MATERIAL, PATIENTEN UND METHODEN	8
2.1. Alkohol	8
2.2. Patienten	8
2.3. Methoden	8
3. KALIBRIERUNG DER IONISATIONSKAMMER	12
4. BERECHNUNGEN	17
5. ERGEBNISSE	22
6. DISKUSSION	29
6.1. $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung	29
6.2. Plasmaaktivität und Verteilungsraum	32
6.3. Zur Infusionsgeschwindigkeit	34
6.4. Nebenwirkungen während des Versuchs	34
7. ZUSAMMENFASSUNG	36
8. LITERATUR	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549024_0058

1. EINLEITUNG

Der Stoffwechsel des Äthylalkohols ist für viele Bereiche der Medizin von Bedeutung. Er ist deshalb in zahlreichen Arbeiten und mit verschiedenen Methoden untersucht worden.

Die meisten Beiträge stützen sich auf Messungen der Alkoholkonzentration im Blut. Die Gerichtsmedizin hat Formeln entwickelt, mit denen es möglich ist, den Verlauf des Blutalkoholspiegels aus Trinkmenge und Körpergewicht zu berechnen. Trotz der vielen Untersuchungen ist die Abbaukinetik umstritten. Einige Autoren vertreten die Auffassung, daß Alkohol im Gegensatz zu allen anderen Substanzen zeitlinear abgebaut wird (14). Die Abfallgeschwindigkeit wäre damit konstant und von der Konzentration unabhängig. Von den meisten Untersuchern wird eine lineare Kinetik bestritten. Sie beschreiben einen exponentiellen Abfall des Blutalkohols (7, 31). Voraussetzung ist allerdings, daß die Abbauenzyme nicht durch zu hohe Substratkonzentrationen überfordert werden. Im Bereich über 0,5 Promille entsteht nur ein kleiner Fehler, wenn man eine lineare Elimination annimmt (20).

Der Abfall der Blutalkoholkonzentration erfaßt nur den ersten Schritt des Stoffwechsels. Durch radioaktive Markierung ist es gelungen, den weiteren Weg der Metaboliten zu verfolgen. Das Kohlenstoffgerüst des Alkoholmoleküls kann zur Bildung von Lipiden (4,25), Kohlenhydraten (6,12) und Aminosäuren (24) beitragen. Ein Teil wird direkt zu CO_2 und Wasser oxidiert. Diese weite Verwendbarkeit des Moleküls ist nicht überraschend. Durch den Abbau entsteht Acetyl-Coenzym A. Von dieser zentralen Stelle des Intermediärstoffwechsels aus können zahlreiche Synthese- und Abbauewege eingeschlagen werden.

Eine neue Möglichkeit zur Untersuchung des Alkoholstoffwechsels gab die klinische Radiorespirometrie. Das Verfahren wurde von Tolbert et al. (29) entwickelt. Dabei ersetzt man ein C-Atom des Substrats durch ^{14}C , im Stoffwechsel wird das Molekül abgebaut, es entsteht radioaktives Kohlendioxid.

Dieses $^{14}\text{CO}_2$ wird schließlich ausgeatmet. Mit einer Ionisationskammer kann man die Radioaktivität der Expirationsluft messen. Je schneller der Organismus die Substanz decarboxyliert, desto mehr $^{14}\text{CO}_2$ wird pro Zeiteinheit ausgeatmet. Die expirierte Aktivität ist also ein Maß für die Abbaugeschwindigkeit. Damit ist es möglich, die Kinetik eines Stoffwechselweges in vivo zu erfassen.

Angewandt wurde diese Technik zunächst in Tierversuchen (1, 21, 23). Die erste klinische Untersuchung des Alkoholstoffwechsels mit Hilfe der Radiorespirometrie veröffentlichten Mendelson et al. (18, 19). Die Autoren maßen die $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung bei Alkoholikern. Sie fanden eine gesteigerte Exhalation. Dagegen ergab sich, verglichen mit Nicht-Alkoholikern, keine Steigerung, wenn die Patienten vor dem Versuch eine dreiwöchige Abstinenz eingehalten hatten. Die Beobachtungen ließen vermuten, daß die Aktivität der Abbauenzyme bei chronischer Alkoholfuhr ansteigt und bei längerer Abstinenz wieder abfällt (30). Die Befunde Mendelsons sind umstritten. Blomstrand et al. veröffentlichten 1969 eine umfangreiche klinische Untersuchung über den ^{14}C -Äthanol-Stoffwechsel (2, 3, 8, 9, 10). Sie fanden keine beschleunigte $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung bei Alkoholikern.

Die radiorespirometrische Technik erscheint besonders geeignet für Untersuchungen unter dem Aspekt der parenteralen Ernährung. Sie informiert nicht über einzelne Abbauschritte, sondern umfassend über die Kinetik eines ganzen Stoffwechselweges. Sie gibt Anhalte dafür an, wie schnell ein Substrat verwertet wird. Messungen der Blutkonzentration einer parenteral zugeführten Substanz beschreiben nur die Elimination aus dem Blutkompartiment, nicht aber die Verwertung im Stoffwechsel. Es gibt bereits radiorespirometrische Arbeiten über einige Substanzen, die für parenterale Ernährung verwendet werden. Eckart et al. maßen die Utilisation von Fettinfusionen (5, 27), mehrere Autoren beschrieben die Kinetik des ^{14}C -Glucose-Stoffwechsels (15, 16, 17). Im Rahmen der parenteralen Ernährung wird auch Alkohol verwendet. Er lie-

fert 7,2 Kcal/gr und kann damit zur Deckung des Energiebedarfs beitragen. Einige Infusionspräparate enthalten einen Alkoholzusatz (siehe Tab.1). Wir untersuchten deshalb den Stoffwechsel parenteral zugeführten Äthanols mit Hilfe der radiorespirometrischen Technik. Das Ziel war, Ausmaß und Geschwindigkeit der Verwertung festzustellen.

HANDELSNAME	ALKOHOLGEHALT	HERSTELLER
Aminomel LX 2-A	50 g/l	Boehringer
Aminomel LX 4-A	50 g/l	"
Aminomel LX 6-A	50 g/l	"
Aminomel LX 8-A	50 g/l	"
L-Amino-Omnifundol cum alcohole	30 g/l	Biotest
Schiwasol FA	50 g/l	Schi - wa
Aminosol-Fructose- Aethanol Vitrum	25 g/l	Kabi
Analgofusin	50 g/l	Pfrimmer
Kalorische Lösung ALX salvia	50 g/l	Boehringer
Kalorische Lösung spez.salvia	50 g/l	"
Omnifundol cum alcohole	25 g/l	Biotest

Tab.1: Zusammenstellung alkoholhaltiger Infusionspräparate (Quelle: "Rote Liste". Editio Cantor, Aulendorf 1974).

2. MATERIAL, PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Alkohol

Gasförmiges $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Äthanol lieferte das Radiochemical Centre, Amersham. Die Substanz befand sich in Glasbrechampullen, jede Ampulle enthielt $250\text{ }\mu\text{Ci}$. Wir überführten das Gas steril in 25 ml einer 10 % Alkohollösung. Dadurch entstand eine Lösung mit einer Aktivitätskonzentration von $10\text{ }\mu\text{Ci/ml}$.

Wir prüften diesen Wert im Liquid-Szintillationszähler (Tricarb 3380, Packard). Die Probenröhrchen (Vials) enthielten 10 ml Dioxanszintillator und $100\text{ }\mu\text{l}$ aus der Äthanollösung. Bei einer Aktivitätskonzentration von $10\text{ }\mu\text{Ci/ml}$ war eine Aktivität von $1,0\text{ }\mu\text{Ci}$ pro Vial zu erwarten. Die Messung ergab $0,982 (\pm 0,001)\text{ }\mu\text{Ci}$.

2.2. Patienten

Neun Patienten einer Intensivpflegestation wurden untersucht. Sie waren operiert worden, in den meisten Fällen 2-3 Tage vor dem Versuch. Alle waren tracheotomiert, atmeten spontan und erhielten eine standardisierte Ernährung. Die klinischen Daten sind in Tab.2 zusammengefasst. Die Bestimmung der Serumtransaminasen ergab keinen Anhalt für einen Leberschaden. Die medikamentöse Behandlung bestand bei den meisten Patienten aus Digitalis (Lanico^R), einem Mucolyticum (Bisolvon^R) und Antibiotica.

2.3. Methoden

Jeder Patient erhielt 150 mg inaktiven Alkohol / kg Körpergewicht während einer Stunde intravenös infundiert. Als Zugang diente eine "Braunüle" am Unterarm, bei schlecht punktierbaren Venen wurden "Butterfly"-Kanülen verwendet. Die Infusionsflüssigkeit bestand aus isotoner Kochsalzlösung, der 10 Prozent Alkohol zugesetzt worden war. Ein Perfusor (Braun, Melsungen) verhinderte Schwankungen der Zufuhrgeschwindigkeit. Unmittelbar nach dem Ende der Infusion wurden

Name	Alter, Geschlecht	Gewicht (kg)	Diagnose und Art des operativen Eingriffs	Tage postop.	Ernährung
R.I.	57 f	44	Larynxkarzinom; Laryng- ektomie, neck dissection	3	1600 kcal, parenteral
R.W.	60 m	60	dito	2	2520 kcal, parenteral
J.A.	48 m	77	dito	2	1600 kcal, Sonde
K.E.	75 f	47	Struma maligna, Diabetes; Strumaresektion	6	14 BE, Sonde
L.E.	63 m	80	Zungenkarzinom; Teilresektion	3	1600 kcal, parenteral
D.K.	34 m	70	Intrazerebrale Blutung Trepanation	45	1600 kcal, Sonde
S.A.	75 f	70	Tonsillenkarzinom; Tonsillektomie	3	1600 kcal, Sonde
M.E.	38 f	68	Kleinhirn/Stammhirn- angiome; Exstirpation	19	1600 kcal, Sonde
M.J.	52 m	79	Larynxkarzinom; Laryngektomie	2	1600 kcal, Sonde

Tab.2: Klinische Daten der Patienten

50 μCi $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Äthanol intravenös injiziert. Diese Dosis war in 5 ml der aktiven Lösung enthalten.

Es wurde gemessen:

- 1. die Aktivitätskonzentration der ausgeatmeten Luft,
- 2. der Verlauf der Aktivität im Plasma des Patienten,
- 3. die Plasmaäthanolkonzentration.

2.3.1. Kurz vor der Injektion des aktiven Alkohols wurde die Trachealkanüle des Patienten an das Rückatemsystem eines Dräger-Narkoseapparats angeschlossen. Abb.1 zeigt die Meßanordnung. Die Atemluft strömte vom Expirationsschenkel zu einem Volumeter, dann durch einen CO_2 -Absorber und danach im Inspirationsschenkel zum Patienten zurück. Der notwendige Sauerstoff wurde über das O_2 -Ventil des Narkoseapparats zugeführt. Aus dem Kreissystem zog eine Pumpe kontinuierlich einen kleinen Anteil der Atemluft ab, etwa 20 Liter pro Stunde. Dieser Teil gelangte durch zwei Trockenröhrchen in eine Ionisationskammer. Die beiden Trocken-

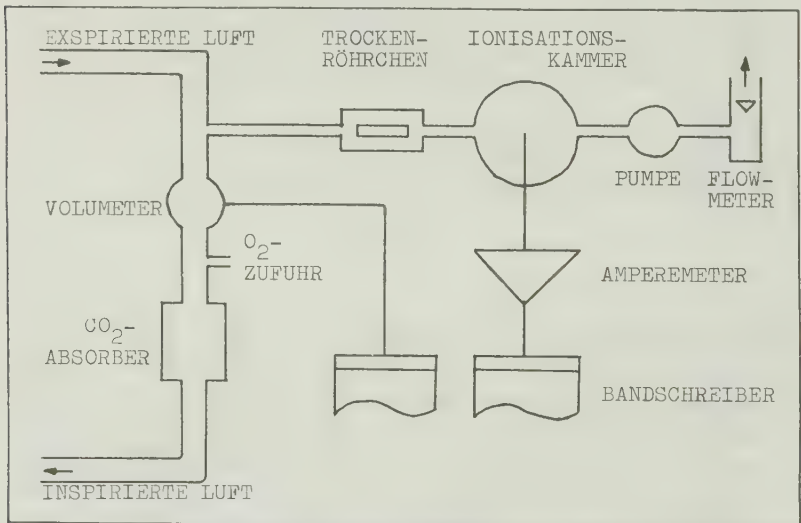


Abb.1: Schema der $^{14}\text{CO}_2$ -Meßanordnung.

röhrchen waren mit Silicagel-Granula gefüllt, sie dienten dazu, die Ionisationskammer vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Volumen der Kammer betrug 275 ml. In ihr entstand, je nach der $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration der Atemluft, ein Ionisationsstrom. Ein Ampèremeter (Femtometer Victoreen) maß die Stromstärke, ein Bandschreiber (Servowriter II) zeichnete sie auf. Gleichzeitig registrierte ein zweiter Schreiber (Marke Schwarzer), der mit dem Volumeter des Narkoseapparats verbunden war, das Atemzeitvolumen. Diese Anordnung erlaubte eine kontinuierliche $^{14}\text{CO}_2$ -Messung am Krankenbett ohne Belästigung des Patienten. Ein Versuch dauerte ungefähr vier Stunden.

2.3.2. Dem Patienten wurde nach der Alkoholinjektion in unregelmäßigen Abständen venöses Blut entnommen, um den zeitlichen Verlauf der Aktivität im Plasma festzustellen. Die dazu verwendeten Spritzen waren heparinisiert. Am Ende jedes Versuchs wurden die Blutproben 5 Minuten bei 2500 U/min zentrifugiert und von jeder Probe 1 ml Plasma zu 10 ml Instagel in ein Vial pipettiert. Die Plasmaaktivität wurde dann im Liquid-Szintillationszähler (Tricarb 3380, Packard) gemessen. Der Quench wurde mit internem Standard ermittelt, die Zählausbeute lag bei 72 Prozent. Die Proben waren, außer beim Zentrifugieren und Pipettieren, luftdicht verschlossen.

2.3.3. Gleichzeitig mit den Proben zur Plasmaaktivitätsbestimmung entnahmen wir den Patienten Blut zur Alkoholmessung. Es wurde mit Perchlorsäure enteiweißt und die Alkoholkonzentration enzymatisch im "optischen Test" bestimmt: Das Enzym Alkoholdehydrogenase oxidiert Äthanol zu Acetaldehyd und überträgt den Wasserstoff auf das Coenzym NAD. Die Reduktion dieses Coenzym zu NADH_2 führt im Photometer zu einer Zunahme der Extinktion, proportional zur vorhandenen Alkoholkonzentration. Die nötigen Reagenzien sind in den "Biochemica-Test-Combinationen" der Firma Boehringer (Mannheim) enthalten.

3. KALIBRIERUNG DER IONISATIONSKAMMER

In der Ionisationskammer erzeugt die β -Strahlung der $^{14}\text{CO}_2$ -Moleküle einen Ionisationsstrom. Die Stromstärke hängt von der $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration ab. Die Aktivitätskonzentration der ausgeatmeten Luft -definiert als Aktivität/Volumen- läßt sich aus der Höhe des Ionisationsstroms berechnen, wenn die Meßanordnung zuvor kalibriert wird. Dazu mußte die Kammer mit $^{14}\text{CO}_2$ bekannter Aktivitätskonzentration gefüllt werden. Untersucht wurde der Nulleffekt, der Kalibrierfaktor und dessen Konstanz im Meßbereich.

3.1. Nulleffekt. Dies ist der Ionisationsstrom, der in der Kammer bereits vor dem Füllen mit radioaktivem Gas fließt. Um ihn zu messen, wurde mit einer Pumpe inaktive Raumluft durch die Ionisationskammer gezogen. Abb.2 zeigt den Versuchsaufbau. Der Nulleffekt betrug $0,1 \cdot 10^{-15} \text{ A}$; er war unabhängig von der Durchflußrate.

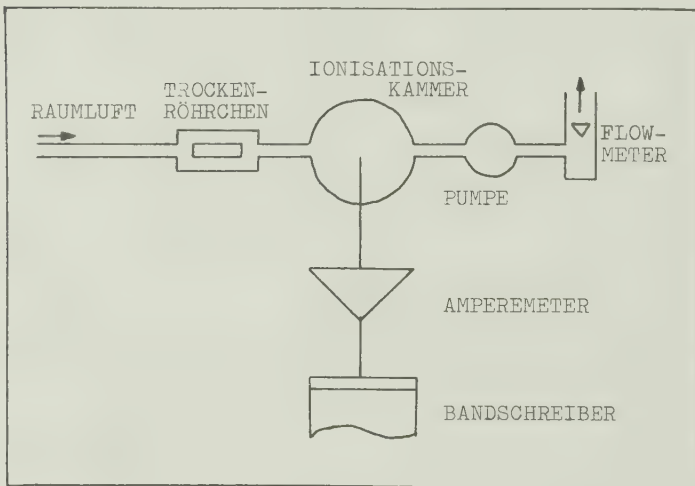


Abb.2: Versuchsaufbau für die Messung des Nulleffekts.

3.2. Kalibrierfaktor. Man versteht darunter den Quotienten aus Ionisationsstrom und zugehöriger Aktivitätskonzentration:

$$\text{Kalibrierfaktor (in A/}\mu\text{Ci/l)} = \frac{\text{Ionisationsstrom (in A)}}{\text{Aktivitätskonz. (in } \mu\text{Ci/l)}}$$

Anstelle von inaktiver Raumluft wurde die Kammer mit $^{14}\text{CO}_2$ -Gas bekannter Aktivitätskonzentration durchströmt. Die dabei gemessene Stromstärke, dividiert durch die Aktivitätskonzentration des Gases, ergab einen Kalibrierfaktor von $1,7 \cdot 10^{-12} \text{ A/}\mu\text{Ci/l}$.

Das $^{14}\text{CO}_2$ war in einer Stahlflasche enthalten, seine Aktivitätskonzentration betrug 176 nCi/l . Zur Prüfung dieses Werts diente der folgende Versuch:

Ein Glasgefäß bekannten Volumens (1,2 l) wurde evakuiert und mit $^{14}\text{CO}_2$ aus der Stahlflasche gefüllt. Dieses Volumen $^{14}\text{CO}_2$ absorbierten wir an 30 ml Äthanolamin. Die Absorptionszeit dauerte 30 Minuten, danach bestimmten wir die Aktivitätskonzentration der Lösung im Liquid-Szintillationszähler. Es wurden mehrere Szintillationssysteme verwendet. Die Vials enthielten:

	1 ml der zu prüfenden Lösung
und zusätzlich	3 ml Methanol + 10 ml Toluol,
oder	3 ml Äthanol + 10 ml Toluol,
oder	3 ml Methanol + 10 ml Instagel.

Die Messungen bestätigten die angegebene Aktivitätskonzentration des $^{14}\text{CO}_2$ -Gases. In einem zweiten Ansatz wurde Äthanolamin ersetzt durch ein anderes $^{14}\text{CO}_2$ -Absorbens (30 ml Phenäthylamin + 20 ml Äthanol + 20 ml Methanol). Auch diese Proben brachten dasselbe Ergebnis.

3.3. Der Kalibrierfaktor bei veränderten $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentrationen. Die Messung des Ionisationsstroms bei nur einer Aktivitätskonzentration erlaubt keine Aussage über die Kalibrierfaktoren im gesamten Meßbereich. Deshalb mussten die $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentrationen variiert und die zugehörigen Kali-

brierfaktoren errechnet werden. Wir verminderten die Aktivitätskonzentration des $^{14}\text{CO}_2$ in zwei Verdünnungsreihen:

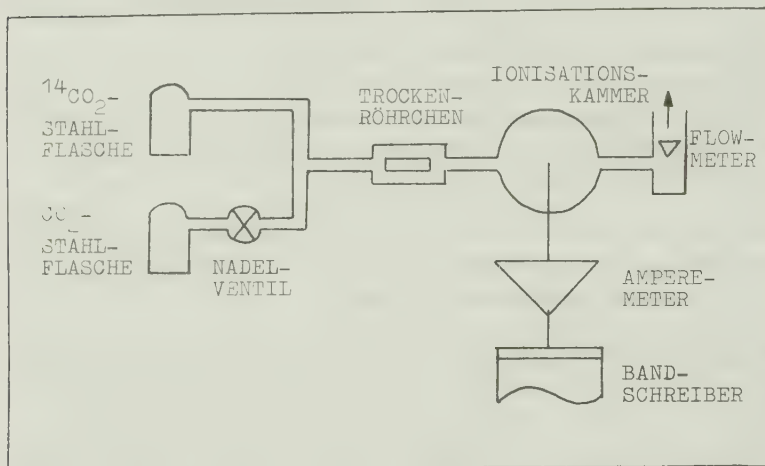


Abb.3: Versuchsaufbau für die $^{14}\text{CO}_2$ -Verdünnungsreihe.

3.3.1. Verdünnungsreihe mit CO_2 .

Dem aktiven Gas wurde inaktives Kohlendioxid aus einer zusätzlichen Stahlflasche beigemischt. Abb.3 zeigt die Versuchsanordnung. Zunächst strömte unverdünntes $^{14}\text{CO}_2$ durch die Ionisationskammer. Dann wurde (bei unverändertem $^{14}\text{CO}_2$ -Fluß) das CO_2 -Nadelventil leicht geöffnet. Damit strömte, zusätzlich zum $^{14}\text{CO}_2$, inaktives CO_2 durch die Kammer. Die Flußgeschwindigkeit im Flowmeter nahm dabei zu, entsprechend dem CO_2 -Zusatz. Die Aktivitätskonzentration in der Kammer fiel ab; auch der Ionisationsstrom sank durch die Verdünnung. Die Division der Stromstärke durch die zugehörige Aktivitätskonzentration ergab den neuen Kalibrierfaktor.

Durch weiteres, stufenweises Öffnen des CO_2 -Nadelventils wurde der Verdünnungsgrad schrittweise erhöht. Für jede

Verdünnungsstufe wurde der Kalibrierfaktor berechnet. Er ergab sich über:

$$K = \frac{J}{\%^{14}\text{CO}_2 \cdot 0,176}$$

mit K = Kalibrierfaktor,
 J = Ionisationsstrom,
 $\%^{14}\text{CO}_2$ = prozentualer $^{14}\text{CO}_2$ -Anteil am Gasgemisch,
 0,176 $\mu\text{Ci/l}$ = Aktivitätskonzentration des unverdünnten $^{14}\text{CO}_2$.

Tab.3 faßt die Ergebnisse zusammen. In der ersten Zeile ist der Gasfluß durch das Flowmeter in Liter/Stunde angegeben. Er steigt mit zunehmender CO_2 -Beimischung. Aus der Flußzunahme läßt sich der prozentuale Anteil des $^{14}\text{CO}_2$ am Gasgemisch berechnen (Zeile 2). In Zeile 3 sind die Ionisationsströme (in 10^{-12} A) bei den einzelnen Verdünnungsstufen aufgezeichnet; Zeile 4 zeigt die jeweiligen Kalibrierfaktoren (in 10^{-12} A/ $\mu\text{Ci/l}$).

Fluß	5,0	7,5	9,9	13,8	18,3	23,0	26,0	30,0
$\%^{14}\text{CO}_2$	100	66	50	36	27	22	19	16
J	3,0	2,2	1,5	1,06	0,85	0,68	0,60	0,54
K	1,7	1,9	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,9

Tab.3: Ergebnisse der $^{14}\text{CO}_2$ -Verdünnungsreihe.

3.3.2. Verdünnungsreihe mit Raumlufte.

In einem zweiten Versuch verminderten wir die $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration durch Zugabe von inaktiver Raumlufte. Auch hier wurde die Ionisationskammer zunächst nur mit $^{14}\text{CO}_2$ -Gas aus der Stahlflasche durchströmt. Danach nahm durch stufenweise Steigerung des Raumlufteanteils die Aktivitätskonzentration des Gases in der Kammer ab. Die Kalibrierfaktoren wurden

wie im vorigen Versuch berechnet. Sie waren auch in dieser Verdünnungsreihe innerhalb der Meßgenauigkeit unabhängig von der $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration. Die Berechnung der Standardabweichung für den Kalibrierfaktor aus den Zahlen der beiden Verdünnungsreihen ergab einen Wert von $0,2 \cdot 10^{-12} \text{ A}/\mu\text{Ci/l}$. Damit konnte für den gesamten Meßbereich ein Kalibrierfaktor von

$$1,7 (\pm 0,2) \cdot 10^{-12} \text{ A}/\mu\text{Ci/l}$$

angenommen werden.

4. BERECHNUNGEN

Bei radiorespirometrischen Arbeiten werden üblicherweise zwei Zeitfunktionen berechnet:

- 1. die pro Minute ausgeatmete Aktivität,
- 2. die kumulative ausgeatmete Aktivität.

Während des Versuchs waren Ionisationsstrom und Atemzeitvolumen kontinuierlich aufgezeichnet worden. Der Kalibrierfaktor war aus den Vorversuchen (Kap.3.2.) bekannt. Aus diesen Daten ließen sich die beiden Zeitfunktionen ermitteln.

4.1. Die Aktivitätskonzentration der Expirationsluft erhält man aus dem Ionisationsstrom durch Division mit dem Kalibrierfaktor:

$$\text{Akt.konz. (in } \mu\text{Ci/l)} = \frac{\text{Ionisationsstrom (in A)}}{\text{Kalibrierfaktor (in A/}\mu\text{Ci/l)}}$$

Die pro Minute ausgeatmete Aktivität (abgekürzt AAM) ergibt sich daraus durch Multiplikation mit dem Atemzeitvolumen (abgekürzt AZV):

$$\text{AAM (}\mu\text{Ci/min)} = \frac{\text{Ionisationsstrom (A)} \cdot \text{AZV (l/min)}}{\text{Kalibrierfaktor (A/}\mu\text{Ci/l)}}$$

Die ausgeatmete Aktivität hängt ab von der injizierten Dosis. Die Werte können deshalb nur dann mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden, falls immer die gleichen Aktivitäten injiziert werden. Um die ausgeatmete Aktivität unabhängig zu machen von der Injektionsdosis, wird sie in Prozent dieser Dosis angegeben. Wir injizierten 50 μCi . Damit berechnet sich die pro Minute ausgeatmete Aktivität als:

$$\text{AAM (\%)} = \frac{\text{Ionisationsstrom (A)} \cdot \text{AZV (l/min)} \cdot 100}{\text{Kalibrierfaktor (A/}\mu\text{Ci/l)} \cdot 50 \mu\text{Ci}}$$

Dieser Wert wird in 6-Minuten-Intervallen ermittelt, also für die 6., 12., 18., ... Minute des Versuchs. Man erhält auf diese Weise eine Zeitfunktion. Sie beschreibt, wie sich die pro Minute ausgeatmete Aktivität im Verlauf des Versuchs ändert.

4.2. Die kumulative ausgeatmete Aktivität erhält man durch Integration der obigen Zeitfunktion. Sie gibt an, wieviel Prozent der injizierten Aktivität bis zu einer bestimmten

Zeit insgesamt ausgeatmet worden sind. Abb.4 illustriert die Berechnung an einem Beispiel.

Die pro Minute ausgeatmete Aktivität betrage:

in der 6. Minute	0,10 % der injizierten Dosis,
in der 12. Minute	0,25 % ,
in der 18. Minute	0,30 % ,
in der 24. Minute	0,25 % .

Zur näherungsweisen Integration werden Trapezflächen gebildet (für die 6. Minute eine Dreiecksfläche). Die Addition dieser Flächen ergibt die kumulative ausgeatmete Aktivität. Daraus resultieren die folgenden Zahlen für die zweite Zeitfunktion:

Bis zur 6. Minute	sind 0,30 %	der injizierten Dosis ins-
bis zur 12. Minute	1,35 % ,	gesamt ausgeatmet,
bis zur 18. Minute	3,00 % ,	
bis zur 24. Minute	4,65 % .	

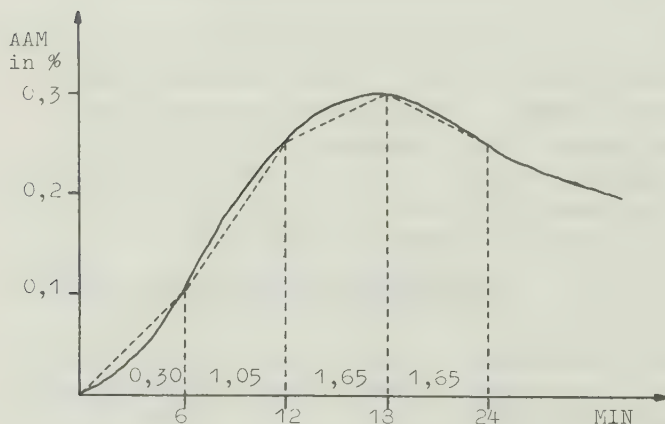


Abb.4: Beispiel für die Berechnung der kumulativen Aktivität. An der Ordinate ist die pro Minute ausgeatmete Aktivität (in Prozent der injizierten Dosis) aufgetragen. In dem Dreieck und in jedem Trapez sind die zugehörigen Flächeninhalte angegeben. Diese Werte werden addiert.

Die Berechnung des Integrals in dieser Form -als Summe von Trapezflächen- ist nicht ganz korrekt. Ein kleines Segment zwischen Trapez und "Kurve" wird dabei vernachlässigt. Dieser Fehler ist aber, verglichen mit anderen, meßtechnisch bedingten Störgrößen, gering, und kann deshalb in Kauf genommen werden.

4.3. Während der Versuche war den Patienten mehrmals Blut entnommen worden, um die Konzentration der Plasmaaktivität zu messen. Wir versuchten, daraus den Verteilungsraum zu berechnen, also das Volumen, in dem sich die markierten Substanzen verteilen. Unter der Voraussetzung einer homogenen Aktivitätsverteilung gilt (VR = Verteilungsraum):

$$\text{VR(in l)} = \frac{\text{im Körper vorhandene Aktivität(in } \mu\text{Ci)}}{\text{Konzentration der Aktivität(in } \mu\text{Ci/l)}} - \frac{\text{injizierte Akt.}(\mu\text{Ci)} - \text{kumul.exsp.Akt.}(\mu\text{Ci)}}{\text{Konzentration der Aktivität}(\mu\text{Ci/l)}}$$

Die kumulative ausgeatmete Aktivität hängt ab von der injizierten Dosis, ebenso auch die Konzentration im Plasma. Beide Größen werden deshalb in Prozent der Injektionsdosis angegeben:

$$\text{VR(in l)} = \frac{100 \% - \text{kumul.exsp.Akt.}(\text{in } \%)}{\text{Konzentration der Aktivität(in } \%/l)}$$

Für jede Plasmaaktivität ließ sich damit der zugehörige Verteilungsraum ermitteln.

4.4. Die Werte wurden in einer Datenverarbeitungsanlage (IBM 1800) berechnet. Das Programm war in FORTRAN abgefasst; in Abb.5 ist ein Flußdiagramm gezeichnet, das den Programmaufbau schematisch darstellt.

Die Eingabedaten wurden mit Lochkarten eingelesen. Der Datensatz für jeden Patienten bestand aus:

- einer Karte mit den Werten für Körpergewicht, Versuchsdauer, und Anzahl der Blutproben;
- einer Gruppe von Karten mit den Werten des Atemzeitvolumens, gegliedert in 30-Minuten-Intervallen

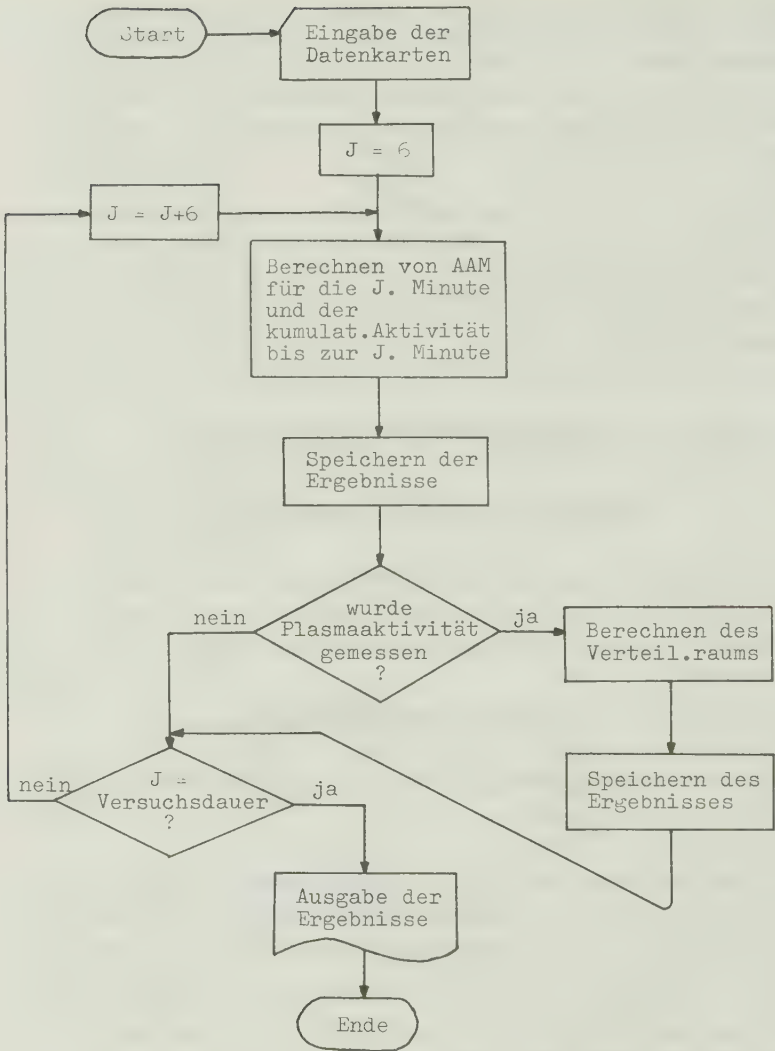


Abb.5: Flußdiagramm zum Aufbau des FORTRAN - Programms.

- (dies war nötig, weil das Atemzeitvolumen während des Versuchs nicht immer konstant blieb);
- mehreren Karten mit den Ergebnissen der Plasmaaktivitätsmessung;
 - Karten, in denen die Höhe des Ionisationsstroms in jeder 6.Versuchsminute angegeben war.

Das Programm errechnete von jedem Patienten:

- die pro Minute ausgeatmete Aktivität in jeder 6.Versuchsminute;
- die kumulative ausgeatmete Aktivität in gleichen Intervallen;
- den Verteilungsraum für jede gemessene Plasmaaktivität.

Mit einem Zeilendrucker (IBM 1443) ließen sich die Ausgabedaten in Form einer Tabelle darstellen. Die Werte waren in mehrere Spalten gegliedert. Zuerst wurden die pro Minute ausgeatmeten Aktivitäten, daneben die Werte der kumulativen Aktivität, und in der letzten Spalte die Verteilungsräume angegeben. Das folgende Schema erläutert die Gliederung an einem Beispiel; die Zahlen sind Versuch 4 (Pat.K.E.) entnommen.

VERSUCH: 4 GEWICHT: 47,3 KG MITTLERES AZV: 5,31 L/MIN				
ZEIT NACH INJEKTION	EXSPIR.AKT./MIN IN PROZ.D.DOSIS	KUM.EXSPIR.AKT. IN PROZ.D.DOSIS	VERTEIL.RAUM DER AKT.IN L	
6 MIN	0.0155	0.046	13.03	
12	0.0578	0.266	20.55	
18	0.0988	0.736	26.70	
24	0.1270	1.414		
30	0.1524	2.253		
36	0.1612	3.194	44.20	
42	0.1761	4.206		
48	0.1917	5.310		
54	0.2012	6.489	45.93	
:	:	:	:	

Tab.4: Beispiel für die Darstellung der Ausgabedaten.

5. ERGEBNISSE

Abb.6 zeigt die Ergebnisse eines typischen Versuchs. Der Verlauf der ausgeatmeten Aktivität, der Plasmaaktivität und des Blutalkoholspiegels sind zusammen aufgezeichnet. Bereits wenige Minuten nach der Injektion des markierten Alkohols fand sich radioaktives Kohlendioxid in der Atemluft. Die expirierte Aktivität erreichte ihr Maximum (0,227 %) nach 66 Minuten. Die Konzentration der Plasmaaktivität fiel -ebenso wie der Alkoholspiegel- zu Beginn schnell ab; sie stieg aber nach etwa zwei Stunden wieder leicht an und sank dann kontinuierlich bis zum Ende des Versuchs.

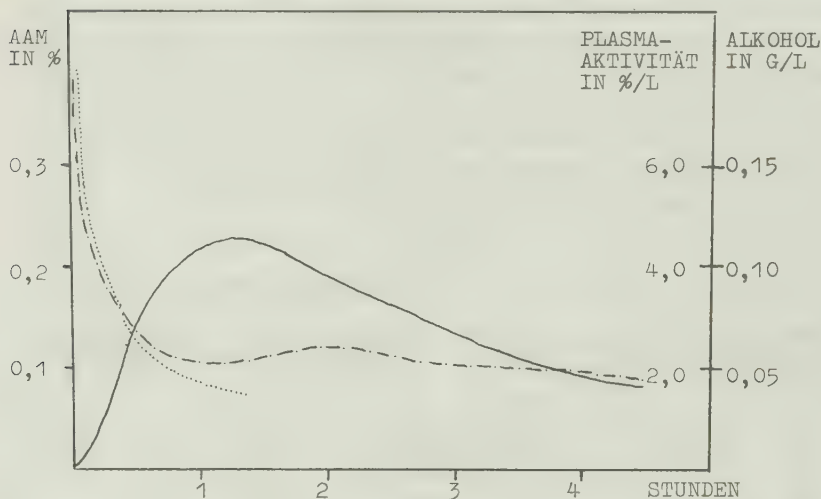


Abb.6: Meßergebnisse bei Patientin K.E. An der linken Ordinate ist die pro Minute ausgeatmete Aktivität (in Prozent der injizierten Dosis) aufgezeichnet, rechts die Konzentration der Plasmaaktivität (in Prozent der injizierten Dosis/Liter Plasma) und der Alkoholspiegel (in Gramm/Liter).

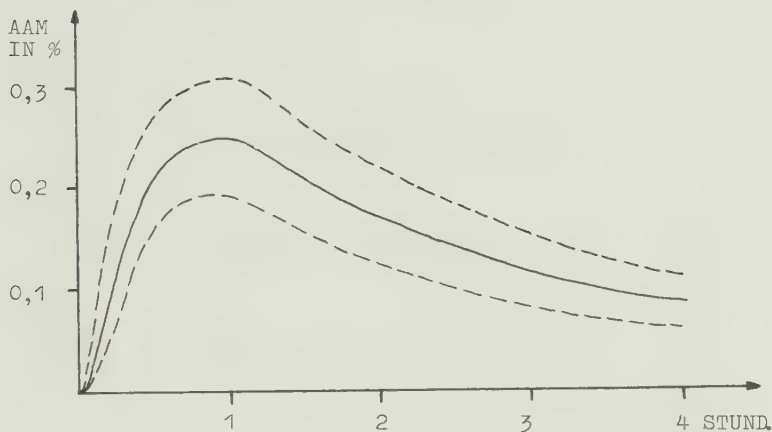


Abb.7: Verlauf von Mittelwert und Standardabweichung der ausgeatmeten Aktivität. An der Abszisse ist die Versuchsdauer in Stunden, an der Ordinate die pro Minute expirierete Aktivität (in Prozent der injizierten Dosis) aufgetragen.

Mittelwert und Standardabweichung der pro Minute ausgeatmeten Aktivität sind in Abb.7 graphisch dargestellt. Tab.5 enthält die Einzelwerte der $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung von allen neun Patienten. Zwischen Injektion und Beginn des Aktivitätsanstiegs vergingen durchschnittlich 3 Minuten. Die Maximalwerte der pro Minute ausgeatmeten Aktivität lagen bei 0,27 ($\pm 0,06$) Prozent der injizierten Dosis. Sie wurden erreicht nach 50 (± 18) Minuten. Die Werte der kumulativen expirierten Aktivität sind in Tab.6 angegeben.

Die Messung der Plasmaaktivität ergab bei fünf unserer Patienten einen biphasischen Verlauf: einem raschen initialen Abfall folgte, wie in Abb.6, gegen Ende der zweiten Stunde ein vorübergehender Wiederanstieg der Aktivitätskonzentration. Die Zahlen sind in Tab.7 zusammengefasst. Neben jedem Konzentrationswert ist der zugehörige Verteilungsraum angegeben. Bei zwei Patienten konnte wegen schlecht punktierbarer Venen kein Blut entnommen werden.

Name	Pro Minute ausgeatmete Aktivität (in Prozent der Injektionsdosis)							
	30	60	90	120	150	180	210	240 min
R I	0,22	0,18	0,11	0,09	0,08	0,05	0,04	0,02
R W	0,24	0,31	0,27	0,22	0,14	0,14		
J A	0,19	0,25	0,25	0,21	0,20	0,16	0,12	0,11
K E	0,15	0,20	0,21	0,19	0,16	0,13	0,10	0,08
L E	0,14	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11	0,09	0,09
D K	0,25	0,28	0,20	0,18	0,13	0,11	0,10	0,08
J A	0,18	0,23	0,20	0,18	0,16	0,12	0,13	0,12
M E	0,30	0,25	0,17	0,14	0,11	0,10	0,09	0,09
M J	0,32	0,36	0,27	0,21	0,23	0,18	0,13	0,12
$\bar{x}$	0,22	0,25	0,21	0,17	0,15	0,12	0,10	0,09
$\pm s$	0,06	0,06	0,05	0,04	0,05	0,04	0,03	0,03
$\pm s$ (in %)	28,1	24,6	26,3	24,4	30,8	29,5	28,0	35,2

Tab. 5: Pro Minute ausgeatmete Aktivität in halbstündlichen Intervallen. In den unteren Zeilen sind das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) angegeben.

Name	AZV	Kumulative ausgeatmete Aktivität (in Prozent der Inj.dosis)							
		30	60	90	120	150	180	210	240 min
R L	6,8	5,5	11,5	15,3	18,0	20,6	22,6	24,1	25,0
R W	10,2	4,0	12,7	21,3	28,8	33,6	37,8		
J A	9,7	2,7	9,7	17,8	24,6	31,0	36,6	40,8	44,2
K E	5,3	2,3	7,7	14,2	20,2	25,5	29,5	32,9	35,7
L E	9,4	2,0	7,2	12,1	16,7	20,5	23,8	26,9	29,5
D K	8,6	4,1	12,2	19,4	25,1	29,6	33,3	36,4	38,9
S A	5,6	2,5	8,9	15,1	20,7	25,7	30,0	34,0	37,9
M E	8,8	6,6	14,9	20,7	25,5	29,1	32,3	35,4	38,1
M J	15,1	7,0	17,6	27,4	34,4	41,3	46,9	51,1	55,3
$\bar{x}$	8,8	4,0	11,3	18,1	23,7	28,5	32,5	35,4	38,0
$\pm s$	2,9	1,8	3,4	4,6	5,5	6,5	7,4	8,3	9,1
$\pm s(\text{in } \%)$	32,9	45,0	30,0	25,4	23,2	22,8	22,7	23,4	23,9

Tab.6: Gesamtbetrag der ausgeatmeten Aktivität in halbstündlichen Intervallen. Die Spalte rechts vom Namen der Patienten enthält das jeweilige Atemzeitvolumen (in Liter/Minute) während des Versuchs.

Die Größe des Verteilungsraums hing ab vom Körpergewicht. Wir haben deshalb die Werte nicht nur in Litern, sondern auch in Prozent des Gewichts errechnet. Der Verlauf war, außer bei der ersten Patientin R.L., in allen Versuchen gleichartig. Das Volumen stieg zunächst an, entsprechend dem Konzentrationsabfall. Oft übertrafen die Maxima das Körpergewicht der Patienten. Nach 1 - 2 Stunden wurden die Verteilungsräume wieder kleiner; die Abnahme war gekoppelt mit dem Anstieg der Aktivitätskonzentration im Plasma. Danach verliefen Verteilungsraum und Konzentration nicht mehr gegensinnig, sondern fielen zugleich und kontinuierlich ab.

Versuch 1 (Pat.R.L.)				Versuch 2 (Pat.R.W.)			
5	3,72	26,7	60,7	2	4,42	22,5	32,1
12	1,80	54,4	123,3	14	2,04	48,5	69,2
16	1,49	65,3	148,2	30	1,45	66,0	94,4
30	1,45	64,9	147,3	64	1,29	66,3	94,7
55	1,77	50,4	114,4	85	1,28	62,1	88,8
82	1,97	43,3	98,3	153	1,12	58,5	83,6
109	1,81	45,6	103,4				
138	1,77	45,4	102,9				
175	1,62	47,9	108,6				
240	1,48	50,5	114,7				

Tab.7: Konzentrationen der Plasmaaktivität und die zugehörigen Verteilungsräume. In der ersten Spalte ist jeweils die Zeit der Blutentnahme (in Minuten) nach Injektion des markierten Alkohols angegeben. Die zweite Spalte enthält die Konzentration der Plasmaaktivität (in Prozent der Injektionsdosis/Liter); in der dritten und vierten Spalte stehen die Verteilungsräume, zuerst in Litern, daneben in Prozent des Körpergewichts.

Versuch 3 (Pat.J.A.)

3	10,87	9,1	11,8
8	20,50	4,8	6,2
15	2,03	48,8	62,9
24	1,34	72,9	94,1
37	1,20	79,2	102,2
56	1,08	84,4	109,0
76	0,92	92,8	119,8
89	0,94	86,9	112,2
126	0,92	80,1	103,4
159	0,92	72,8	93,9

Versuch 5 (Pat.L.E.)

4	6,04	16,5	20,6
9	4,15	24,0	30,0
20	2,20	44,8	56,0
31	1,51	64,4	80,5
60	1,24	74,4	93,0
87	1,18	74,7	93,4
110	1,22	69,1	86,4
146	1,25	63,8	79,8
175	1,28	59,5	74,3
224	1,29	55,5	69,4

Versuch 4 (Pat.K.E.)

3	7,67	13,0	27,5
7	4,86	20,5	43,4
12	3,73	26,7	56,4
34	2,19	44,2	93,4
50	2,05	45,9	97,1
75	2,05	43,3	91,6
87	2,01	42,9	90,7
110	2,05	39,7	84,0
131	2,05	37,8	80,1
153	2,04	36,2	76,7
178	1,95	36,2	76,7
227	1,93	33,8	71,5
270	1,95	31,6	66,8

Versuch 6 (Pat.D.K.)

9	3,71	26,8	38,3
18	2,72	36,1	51,6
44	1,29	71,2	101,7
70	1,18	71,6	102,3
116	1,36	55,3	79,0

Versuch 7 (Pat.S.A.)

20	2,48	39,8	56,8
44	1,30	72,5	103,6
77	1,05	82,7	118,2

Die Blutalkoholspiegel lagen in den ersten Minuten nach der Injektion zwischen 0,31 und 0,16 g/l und waren innerhalb einer Stunde auf den Bereich von 0,03 g/l -die physiologische Alkoholkonzentration- gesunken. Der Abfall war nicht linear. Die Werte fielen zunächst rasch und näherten sich dann der physiologischen Konzentration asymptotisch an.

Drei Patienten (D.K., M.E., M.J.) klagten während des Versuchs über Nebenwirkungen: Unruhe, Hitzegefühl und verstärkte Transpiration, besonders im Gesicht. Bei einem dieser Patienten stiegen Atemzeitvolumen und Herzfrequenz gering an, der Blutdruck blieb konstant. Die Symptome traten gegen Ende der Alkoholinfusion auf und besserten sich spontan im weiteren Verlauf des Versuchs.

6. DISKUSSION

6.1. $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung

Zwischen der Injektion des ^{14}C -Äthanols und dem Ausatmen von $^{14}\text{CO}_2$ liegen zahlreiche Verteilungsvorgänge und chemische Reaktionen. Es ist deshalb verständlich, daß die Form der $^{14}\text{CO}_2$ -Kurve nicht nur von der Abbaugeschwindigkeit des Alkohols abhängt, sondern von mehreren, zusätzlichen Faktoren verändert werden kann. Diese sind wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse. Neben dem Vergleich unserer Befunde mit denen anderer Autoren wird darum in den folgenden Abschnitten versucht, die Parameter der $^{14}\text{CO}_2$ -Kurve zusammenzustellen.

Die kumulative expirierte Aktivität, die Mendelson (19) bei seinen Patienten fand, lag nach zwei Stunden zwischen 10 und 30 Prozent der injizierten Dosis. Der Mittelwert Blomstrands (2) nach der vierten Stunde betrug 38,8 Prozent, er ist mit unserem nahezu identisch. Die Ergebnisse zu Beginn des Versuchs unterscheiden sich dagegen deutlich:

Blomstrands stündliche Exhalationsraten:	4,5%; 15,4%; 28,3%; 38,8%.
Unsere Mittelwerte:	11,3%; 23,7%; 32,5%; 38,0%.

Wir führen den Unterschied auf die ungleiche Applikation zurück. Blomstrand injizierte eine inaktive Trägerdosis von 11 Gramm Alkohol während 8 - 14 Minuten, also etwa fünfmal schneller als wir. Er erhielt damit eine höhere Alkoholkonzentration vor der Injektion des markierten Äthanols. Dadurch wird die Differenz erklärbar. Sie beruht auf der Abhängigkeit der $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung vom Blutalkoholspiegel; auch andere Autoren (2) haben diesen Zusammenhang beschrieben. Eine hohe Konzentration nicht markierter Moleküle verzögert den Abbau des ^{14}C -Äthanols. Zugrunde liegt wohl eine Substratkonkurrenz um die abbauenden Enzyme, etwa die Alkoholdehydrogenase. Das Enzym kann markierte und nicht-markierte Moleküle nicht unterscheiden. Je zahlreicher die nicht-markierten Moleküle sind, desto seltener bietet sich die Gelegenheit, ein markiertes Molekül abzubauen. Die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung ist deshalb langsamer.

In der kumulativen ausgeatmeten Aktivität kann sich diese Verzögerung aber nur am Anfang bemerkbar machen. Auch bei hoher inaktiver Trägerdosis werden schließlich alle markierten Moleküle abgebaut. Wenn über längere Zeit gemessen wird, nimmt deshalb der Einfluß der inaktiven Dosis auf die kumulative $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung ab.

Die $^{14}\text{CO}_2$ -Kinetik wird nicht nur von der Blutkonzentration des inaktiven Alkohols beeinflußt. In der Literatur werden noch weitere Parameter angegeben. Aus tierexperimentellen (23,24) und klinischen (3) Arbeiten ist bekannt, daß die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung nicht konstant bleibt, wenn der Markierungsort im Äthanolmolekül geändert wird. Injiziert man 2- ^{14}C -Äthanol, dann steigt die ausgeatmete Aktivität nur etwa halb so rasch an wie nach 1- ^{14}C -Äthanol. Der Abfall der Blutkonzentration zeigt keinen Unterschied. Es wird also, je nach Markierungsort, eine unterschiedliche Abbaurate des ^{14}C -Äthanolis vorgetäuscht. Nach Injektion von 1- ^{14}C - oder 2- ^{14}C -Acetat treten ähnliche Unterschiede auf (9). Man vermutet deshalb die Ursache dieser ungleichen Decarboxylierung im Citratzyklus (12). Abb.8 zeigt den Abbauweg. Über Acetyl-Coenzym A kann Alkohol in den Zyklus eingeschleust werden. Schon nach wenigen Reaktionsschritten wird CO_2 abgespalten, jedoch aus sterischen Gründen (11) nicht von dem Kohlenstoffgerüst des Alkohols. Dieses durchläuft zunächst den Zyklus. Die folgende Decarboxylierung setzt zuerst den Kohlenstoff frei, der im Alkohol die Hydroxylgruppe trug. Das zweite C-Atom des Alkohols wird erst später abgespalten. Die Metaboliten können schon vorher den Zyklus verlassen. Die α -Ketosäuren können z.B. zu Aminosäuren transaminiert, Oxalacetat kann zur Gluconeogenese verwendet werden (11). Das zweite C-Atom des Alkohols hat, da es erst nach dem 1-C-Atom abgespalten wird, mehr Gelegenheit, den Zyklus zu verlassen. Es wird deshalb seltener decarboxyliert.

Die ausgeatmete Aktivität kann, neben Trägerdosis und Markierungsort, noch durch einen dritten Parameter verändert werden. Das $^{14}\text{CO}_2$ wird nicht sofort ausgeatmet. Es vermischt sich mit dem übrigen inaktiven Kohlendioxid im Körper des

Patienten. Größe und Kinetik des CO_2 /Bicarbonat-Pools können deshalb die $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung variieren. Dieser Pool steht zwischen Decarboxylierung und Ausatmung. Er bewirkt, daß die kumulative ausgeatmete Aktivität stets kleiner ist als die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung. Ein erhöhter Umsatz in diesem Pool, der bei gesteigerter körperlicher Tätigkeit zu erwarten ist, kann zum schnelleren "Auswaschen" des $^{14}\text{CO}_2$ führen. Wir erklären damit die Steigerung der ausgeatmeten Aktivität bei einem Patienten, der während des Versuchs krankengymnastische Übungen machte. Manougian (16) hat die Verknüpfung zwischen CO_2 -Pool und ausgeatmeter Aktivität mathematisch formuliert.

6.2. Plasmaaktivität und Verteilungsraum

Die Ursache für den Wiederanstieg der Plasmaaktivität ist unklar. In der uns bekannten Literatur über ^{14}C -Äthanol finden sich dazu keine Angaben. Eckart et al. haben, nach Infusion von ^{14}C -Triglyceriden, gleichfalls die Plasmaaktivität gemessen (22). Sie fanden einen ähnlichen Verlauf. Auch bei ihren Patienten stieg nach ungefähr zwei Stunden die Konzentration der Aktivität erneut und vorübergehend an. Die gleiche Zeit des Wiederanstiegs läßt vermuten, daß beiden Beobachtungen eine ähnliche Ursache zugrunde liegt.

Die Interpretation wird dadurch erschwert, daß es nicht gelang, die Plasmaproben vollkommen luftdicht zu bearbeiten. Das Zentrifugieren und Pipettieren dauerte etwa acht Minuten. Es ist möglich, daß während dieser Zeit flüchtige Substanzen, insbesondere markiertes Kohlendioxid, die Proben teilweise verlassen haben. Das kann eine zu niedrige Plasmaaktivität vortäuschen.

Unter der Annahme, daß alles $^{14}\text{CO}_2$ aus den Proben entwichen ist, kann man den möglichen Fehler abschätzen. In 1 Liter Plasma sind 600 ml Kohlendioxid enthalten (26). Die Aktivität dieser Menge läßt sich errechnen, indem man die Aktivität des Kohlendioxids in der Atemluft als Maßstab nimmt.

Pro Minute werden durchschnittlich etwa 300 ml Kohlendioxid ausgeatmet; die pro Minute expirierete Aktivität betrug maximal 150 nCi (= 0,3 % der Injektionsdosis). 300 ml Kohlendioxid enthalten also 150 nCi. Für 600 ml ergibt sich daraus eine Aktivität von 300 nCi. In dieser Größenordnung liegt der maximal mögliche Aktivitätsverlust aus 1 Liter Plasma. Fällt die expirierete Aktivität unter 0,3 % der Injektionsdosis, dann ist nicht nur die $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration der ausgeatmeten Luft vermindert, sondern, im gleichen Maß, auch der $^{14}\text{CO}_2$ -Gehalt des Plasmas. Der mögliche Aktivitätsverlust wird dann kleiner als 300 nCi pro Liter.

Ein $^{14}\text{CO}_2$ -Verlust aus den Proben kann nicht nur die Plasmaaktivität insgesamt vermindern, er kann außerdem zu einem biphasischen Verlauf führen. Die Ursache dafür ist der unterschiedliche $^{14}\text{CO}_2$ -Gehalt in den einzelnen Proben. Die $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration im Plasma ändert sich parallel zur Konzentration in der expirierten Luft. Zwischen der ersten und zweiten Stunde wurde am meisten radioaktives Kohlendioxid ausgeatmet. Zu dieser Zeit war die $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration im Plasma, und damit der mögliche $^{14}\text{CO}_2$ -Verlust, am höchsten. Eine Messung der Plasmaaktivität, die das markierte Kohlendioxid nicht erfasst, kann deshalb vorübergehend besonders niedrige Werte ergeben. Gegen Ende der zweiten Stunde nahm die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung ab, ebenso muß der $^{14}\text{CO}_2$ -Gehalt im Plasma gefallen sein. Der Wiederanstieg der Aktivität wird dann verständlich als Folge des wieder abnehmenden $^{14}\text{CO}_2$ -Verlusts aus den Proben.

Auch der Verteilungsraum ist mit einem Vorbehalt zu beurteilen. Seine Werte werden, wenn die Plasmaaktivität zu niedrig ist, fälschlich zu hoch berechnet. Die Verteilungsräume übertrafen teilweise das Körpergewicht. Diese hohen Werte könnten dadurch entstehen, daß sich die Aktivität in einem extravasalen Speicher anreichert. Eine solche inhomogene Aktivitätsverteilung ist denkbar. Sie ist aber -wegen der möglicherweise unvollständigen Erfassung der Plasmaaktivität- nicht gesichert.

6.3. Zur Infusionsgeschwindigkeit

Blomstrand et al. injizierten eine inaktive Trägerdosis von 11 Gramm Alkohol. Sie empfahlen diese Dosis, weil dabei die Ergebnisse am besten reproduzierbar waren (2). Die Ausscheidung über Niere und Lunge war vernachlässigbar klein, die Autoren maßen nach i.v.-Injektion einen renalen Verlust unter 1 Prozent. Wir haben den inaktiven Alkohol langsam infundiert. Für die eigentliche, radiorespirometrische Untersuchung brachte das keine Vorteile. Eine schnelle Injektion hätte aber bei den Patienten die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen erhöht. Die gewählte Infusionsrate (150 mg / kg Körpergewicht / Stunde) war klinisch noch vertretbar. Meist wird empfohlen, die Geschwindigkeit auf 10 Gramm pro Stunde oder 100 - 150 mg/kg/Stunde zu begrenzen (13). In dieser Größenordnung liegt die maximale Oxidationskapazität der Leber (28).

Die Blutalkoholkonzentration erreichte, wenige Minuten nach dem Ende der Infusion, Werte bis zu 0,31 Promille. Kurz vor der Probenentnahme war der markierte Alkohol injiziert worden. Es ist aber nicht möglich, allein damit die hohen Konzentrationen zu erklären. Die aktive Dosis enthielt nur 0,5 Gramm Alkohol. Vergleicht man außerdem die Plasmaaktivität mit dem gleichzeitig gemessenen Blutalkoholspiegel, so ist dieser in den ersten Proben höher, als aufgrund der Aktivität erwartet. Es war also nach der Injektion des ¹⁴C-Äthanol noch Alkohol aus der vorangegangenen Infusion im Blut nachweisbar. Offenbar lag die Oxidationsgeschwindigkeit bei unseren Patienten unterhalb der Infusionsrate von 150 mg/kg/Stunde.

6.4. Nebenwirkungen während des Versuchs

Die Beschwerden, die bei drei Patienten aufgetreten waren, sind vermutlich auf die Alkoholinfusion zurückzuführen. Sie hatten gegen Ende der Infusion begonnen. Die Blutalkoholkonzentration war bei den betroffenen Patienten nicht überdurchschnittlich erhöht. Zusätzliche Noxen können aber die

Alkoholverträglichkeit herabgesetzt haben. Von einigen Arzneimitteln -z.B. Hypnotica, Sulfonylharnstoffen- ist bekannt, daß sie mit Alkohol in Wechselwirkung treten. Auch Hirntraumen können Alkoholintoleranz bewirken (20). Zwei unserer Patienten hatten derartige Verletzungen, einer von ihnen hatte Phenytoin (Phenhydan^R) erhalten. Bei beiden Patienten waren, trotz der langsamen Infusion, Nebenwirkungen aufgetreten.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Geschwindigkeit der Alkoholoxidation wurde unter klinischen Bedingungen mit Hilfe der radiorespirometrischen Technik gemessen. Die Patienten erhielten ^{14}C -markierten Alkohol, die Ausatmung von $^{14}\text{CO}_2$ diente als Maß für die Abbaugeschwindigkeit. Neun Patienten einer operativen Intensivpflegestation wurden untersucht. Auf eine Infusion inaktiven Alkohols folgte jeweils eine intravenöse Injektion von $50\text{ }\mu\text{Ci}$ $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Äthanol. Das ausgeatmete $^{14}\text{CO}_2$ registrierte eine Ionisationskammer, zusätzlich wurden die Konzentrationen von Plasmaaktivität und Blutalkohol gemessen.

Nach zwei Stunden waren $23,7$ ($\pm 5,5$) Prozent, und nach vier Stunden $38,0$ ($\pm 9,1$) Prozent der injizierten Dosis ausgeatmet. Die Abhängigkeit der $^{14}\text{CO}_2$ -Kinetik von verschiedenen Faktoren - Blutalkoholkonzentration, Markierungsort, Bicarbonatpool - wird diskutiert. Bei drei Patienten traten während des Versuchs leichte Nebenwirkungen auf, sie waren spontan reversibel.

8. LITERATUR

- (1) BARLETT, G.R., H.N. BARNETT: Some Observations on Alcohol Metabolism with Radioactive Ethyle Alcohol. Quart.J.Stud. Alcohol 16 (1949), 381
- (2) BLOMSTRAND, R., G. CARLBERGER, B. HOLMSTRÖM: Studies on the Metabolism of ^{14}C -labelled Ethanol in Man. I. The expiratory $^{14}\text{CO}_2$ pattern after the administration of ethanol-1- ^{14}C with different carrier doses. Arkiv Kemi 30 (1969), 291
- (3) BLOMSTRAND, R., B. HOLMSTRÖM: Studies on the Metabolism of ^{14}C -labelled Ethanol in Man. II. The expiratory $^{14}\text{CO}_2$ pattern after the administration of ethanol-1- ^{14}C and ethanol-2- ^{14}C . Arkiv Kemi 30 (1969), 305
- (4) CAISER, H.: Etude du métabolisme de l'alcool éthylique au moyen d'alcool éthylique radioactif $\text{CH}_3\text{-C}^{14}\text{H}_2\text{OH}$ chez la souris. Arch.Int.Pharmacodyn. 100 (1954), 175
- (5) ECKART, J., G. TEMPEL, A. KAUL, G. WITZKE, P. SCHÜRNBRAND, H. SCHAAF: Metabolism of radioactive-labeled fat emulsions in the postoperative and posttraumatic period. Am.J.Clin. Nutr. 26 (1973), 578
- (6) FORSANDER, O.A., N.C.R. RÄIHÄ: Metabolites Produced in the Liver during Alcohol Oxidation. J.Biol.Chem. 235 (1960), 34
- (7) FORSTER, B., G. SCHULZ, H. J. STARCK: Der Blutalkoholabbau und seine forensische Bewertung. Blutalkohol 1 (1961/62), 2
- (8) HOLMSTRÖM, B.: Studies on the Metabolism of ^{14}C -labelled Ethanol in Man. III. The expiratory $^{14}\text{CO}_2$ pattern after the administration of ethanol-1- ^{14}C , in alcoholics. Arkiv Kemi 30 (1969), 311
- (9) HOLMSTRÖM, B.: Studies on the Metabolism of ^{14}C -labelled Ethanol in Man. IV. The expiratory $^{14}\text{CO}_2$ pattern after the administration of ethanol-1- ^{14}C and ^{14}C -labelled acetat. Arkiv Kemi 30 (1969), 323

- (10) HOLMSTRÖM, B.: Studies on the Metabolism of ^{14}C -labelled Ethanol in Man. V. Synthesis of liver fatty acids. Arkiv Kemi 30 (1969), 333
- (11) KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Thieme, Stuttgart 1970
- (12) KATZ, J., I. L. CHAIKOFF: Utilization of Acetate by Rat Liver Slices. Biochim. Biophys. Acta 18 (1955), 87
- (13) Kompendium der Infusionstherapie. Pfrimmer, Erlangen 1971
- (14) KUSCHINSKI, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme, Stuttgart 1972
- (15) LONG, C. L., J. L. SPENCER, J. M. KINNEY, J. W. GEIGER: Carbohydrate metabolism in normal man and effect of glucose infusion. J. appl. Physiol. 31 (1971), 102
- (16) MANOUGIAN, E.: Development of a Single Tracer Injection Method for C^{14} Glucose Kinetic Studies in Humans. J. Nucl. Med. 5 (1964), 746
- (17) MANOUGIAN, E., M. POLLYCOVE, J. A. LINFOOT, J. H. LAWRENCE: C^{14} Glucose Kinetic Studies in Normal, Diabetic, and Acromegalic Subjects. J. Nucl. Med. 5 (1964), 763
- (18) MENDELSON, J. H.: Ethanol- 1-C^{14} Metabolism in Alcoholics and Nonalcoholics. Science 162 (1968), 319
- (19) MENDELSON, J. H., S. STEIN, N. K. MELLO: Effects of Experimentally Induced Intoxication on Metabolism of Ethanol- 1-C^{14} in Alcoholic Subjects. Metabol. Clin. Exp. 14 (1965), 1255
- (20) PONSOLD, A.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Thieme, Stuttgart 1967
- (21) RUSSEL, P. T., J. T. VAN BRUGGEN: Ethanol Metabolism in the Intact Rat. J. Biol. Chem. 239 (1964), 719
- (22) SCHÜRNBRAND, P.: Persönliche Mitteilung
- (23) SEGOVIA-RIQUELME, N., I. CAMPOS, W. SOLODKOWSKA, G. GONZALES, R. ALVARADO, J. MARDONES: Metabolism of Labeled

- Ethanol, Acetat, Pyruvat, and Butyrat in "Drinker" and "Nondrinker" Rats. J.Biol.Chem. 237 (1962), 2038
- (24) SHARADCHANDRA, M.K., R.M.O'NEAL, R.E.KOEPPE: Pathway of Ethanol Metabolism in the Rat. J.Nucl.Med. 132 (1969), 33
- (25) SMITH, M.E., H.W.NEWMAN: Ethanol-1- C^{14} and Acetat-1- C^{14} Incorporation into Lipid Fractions in the Mouse. Proc. Soc.Expl.Biol.Med. 104 (1960), 282
- (26) STÖCKER, L.: Narkose. Thieme, Stuttgart 1972
- (27) TEMPEL, G., J.ECKART, A.KAUL, P.SCHÜRNBRAND: Die Verstoffwechslung parenteral verabreichter radioaktiv markierter Fette. Intensivmed. 1 (1975), 24
- (28) THOMPSON, G.N.(Ed): Alcoholism. C.C.Thomas, Springfield (Ill) 1956
- (29) TOLBERT, B.M., M.KIRK, E.M.BAKER: Continuous $C^{14}O_2$ and CO_2 Excretion Studies in Experimental Animals. Am.J. Physiol. 185 (1956), 269
- (30) WALSH, M.J.: The Biochemical Aspects of Alcoholism. In: Alcoholism. Progress in Research and Treatment (Ed.: P.G. Bourne, R.Fox). Academic Press, New York and London 1973
- (31) WILLE, R., E.STEIGLEDER: Rückrechnung von niedrigen Blutalkoholkonzentrationen. Blutalkohol 3 (1965/66), 419

Herr Prof.Dr.A.Kaul hat die Arbeit betreut. Ich möchte ihm herzlich danken für seine zahlreichen Anregungen und für die sorgfältige und geduldige Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ebenso habe ich Herrn Prof.Dr.U.Henneberg zu danken, der nicht nur die Messungen auf der Intensivstation ermöglichte, sondern auch mit wertvollen Ratschlägen zu den klinischen Aspekten der Versuche geholfen hat.

Herrn Dipl.Chem.P.Schürnbrand möchte ich besonders danken für die zeitraubende Mitarbeit bei den Experimenten und für seine ständige Bereitschaft zu Gesprächen und zur Hilfe bei allen technischen Problemen im Verlauf der Arbeit.

Dank schulde ich auch Frau Dr.H.Schaaf für die ärztliche Betreuung der Patienten während der Versuche und Herrn Dr.H.Schmidt (Institut für Klinische Chemie im Klinikum Steglitz), der freundlicherweise die Bestimmung der Alkoholkonzentrationen übernahm.

Lebenslauf

Geboren am 9.1.1951 in Riedlingen/Do.

Eltern: Karl Nagler, Maurermeister, und Theresia Nagler;
Reutlingendorf.

Volksschule in Reutlingendorf von 1957 bis 1961,
dann Eintritt ins Progymnasium Altshausen,
ab 1965 Besuch des Gymnasiums Saulgau, dort Abitur
am 23.6.1969.

Medizinstudium an der Freien Universität Berlin ab
Wintersemester 1969/70, Vorphysikum im September 1970,
Physikum im März 1972, Staatsexamen am 25.8.1975.

Tätigkeit als Medizinalassistent an der Inneren Abteilung
des Kreiskrankenhauses Tuttlingen vom 15.10.1975 bis
zum 15.2.1976.

